亮点

小 RNA 介导组蛋白 3 赖氨酸 27 的三甲基化 (H3K27me3)

刘默芳

中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 分子生物学国家重点实验室, 上海市分子生物学重点实验室, 上海 200031

E-mail: mliu@sibcb.ac.cn

收稿日期: 2015-09-30; 接受日期: 2015-10-09; 网络版发表日期: 2015-10-14

国家自然科学基金(批准号: 91419307)资助

doi: 10.1360/N052015-00311

生物体内存在大量的不编码蛋白质序列的非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA), 这些非编码 RNA 广泛参与生命活动的各个过程, 包括基因表达调控、基因组稳定性维持、抵抗外源核酸感染、个体生长发育和生殖等生理过程以及肿瘤发生等病理过程. 在真核生物中, 长双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)被摄取到细胞内后, 首先被一类保守性 RNase III 家族核酸酶——Dicer 剪切成 21~23 个核苷酸长度的小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA); 生成的 siRNA 随即与保守性 Argonaute 蛋白结合, 形成 RNA 诱导型干扰复合物(RNA induced silencing complex, RISC); 然后, 通过碱基互补配对, siRNA 将 RISC 招募到具有同源序列的 RNA 转录本, 在转录后水平调控靶基因表达. 近日, 中国科学技术大学的光寿红研究组^[1]发现, 小干扰 RNA 还可以通过细胞核 RNA 干扰通路(nuclear RNAi defective, Nrde), 介导靶基因的组蛋白 3 的赖氨酸 27 的三甲基化(H3K27me3), 在表观遗传水平调控基因表达.

已有证据表明, RNA 干扰过程在细胞质和细胞核内都可以发生^[2]. 迄今为止, 小调节性 RNA 在细胞质中的作用机理研究得相对比较清楚, 其缄默基因表达的手段主要集中在抑制翻译和降解靶标

mRNA 上. 在细胞核内小调节性 RNA 则有多种作用方式, 而且存在明显的物种特异性. 例如, 在植物和真菌中, RNA 干扰可诱导组蛋白或 DNA 的甲基化修饰; 在裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)里, microRNA 诱导中性粒区域的异染色质形成; 在哺乳动物细胞内, piRNA 在生殖细胞的细胞核内诱导组蛋白 3 赖氨酸 9 的三甲基化(H3K9me3)和 DNA 的甲基化修饰; 也有报道认为, microRNA 可以调控启动子区域转录活性, 或者调控转录过程中基因的选择性剪切.

光寿红研究组致力于细胞核内 RNA 干扰的分子机理研究. 他们在模式生物秀丽线虫(*Caenorhabditis elegans*)中发现, 小干扰 RNA 可以通过结合一个 Argonaute 蛋白 Nrde-3 转运到细胞核内, 并进一步在细胞核内结合正在被转录的前 mRNA(pre-mRNA), 然后依次将 Nrde-2, Nrde-1 和 Nrde-4 招募到 pre-mRNA 上, 诱导靶位点 H3K9 的三甲基化修饰和 RNA 聚合酶 II 在转录延伸过程中的暂停, 并进一步抑制转录延伸, 造成转录的提前终止^[3~5]. 这一通路还可以介导 RNA 干扰现象的多代遗传.

光寿红组最新研究工作进一步揭示了小干扰 RNA 介导 H3K27me3 修饰并维持的分子机制^[1]. 小

引用格式: 刘默芳. 小 RNA 介导组蛋白 3 赖氨酸 27 的三甲基化(H3K27me3). 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 1258–1259

Liu M F. Small RNAs instruct histone H3 lysine 27 trimethylation in *Caenorhabditis elegans*. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 1258–1259, doi: 10.1360/N052015-00311

干扰 RNA 可诱导产生序列特异性的染色质修饰, 这一过程依赖于 Nrde 通路. 利用模式生物秀丽线虫, 他们发现外源和内源性的小干扰 RNA 都可通过 Nrde 通路, 实现基因靶向位点的 H3K27 甲基化修饰, 而且这一修饰可以在线虫体内多代遗传. 内源性的小干扰 RNA 介导的染色质修饰也具有高度的序列特异性. piRNA 和蠕虫特异性 Argonaute-1 蛋白 (worm-specific Argonaute-1, WAGO-1) 结合的 22G 小干扰 RNA 可诱导产生依赖于 Nrde-2 的 H3K27 的三甲基化修饰, 然而线虫 Argonaute 蛋白 CSR-1 结合的内源性小 RNA 却不能诱导 H3K27 甲基化修饰发生. 但是, 当对线虫喂食靶向 CSR-1 靶标位点的外源性双链 RNA 时, 在 CSR-1 的靶标位点上可以产生特异性的 H3K27 的三甲基化. 有趣的是, 小干扰 RNA 诱导 H3K9me3 和 H3K27me3 形成所需要的遗传通路是不同的, 二者在细胞核内 RNA 干扰过程中可能具有不同的分子机制. 例如, *set-25* 和 *met-2* 对于 H3K9 的

甲基化是必需的, 而 *mes-2* 对于 H3K27 的甲基化是必需的, 但它们都共同依赖于上游的 Nrde 通路.

这一工作还表明, 组蛋白 H3K27me3 在小 RNA 介导的基因沉默中具有重要功能. 首先, *mes-2* 是线虫体内唯一已知的 H3K27 甲基转移酶, 当 *mes-2* 基因缺失突变时, 会导致核内 RNA 干扰缺陷表型; 其次, *mes-2* 突变体具有母系不育的表型, 而 Nrde 通路中的关键因子 *nrde-2* 突变体也具有后代数量逐代减少的表型; 最后, Nrde 通路参与到 RNA 干扰的多代遗传, 而 *mes-2* 也参与基因抑制标记的表观遗传^[6].

在过去几年里, 尽管对多细胞真核生物中核内小干扰 RNA 如何调控基因表达有了些初步的了解, 但其中还有大量的问题有待回答, 包括细胞核 RNA 干扰如何造成组蛋白甲基化和 RNA 聚合酶 II 的转录延伸暂停? 它们之间的关系是什么? 等等, 这些过程的调控通路及分子机制仍然有待进一步的研究探索.

参考文献

- 1 Mao H, Zhu C, Zong D, et al. The Nrde pathway mediates small-RNA-directed histone H3 lysine 27 trimethylation in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Biol*, 2015, 25: 2398–2403
- 2 Feng X, Guang S. Small RNAs, RNAi and the inheritance of gene silencing in *Caenorhabditis elegans*. *J Genet Genomics*, 2013, 40: 153–160
- 3 Burkhart K B, Guang S, Buckley B A, et al. A pre-mRNA-associating factor links endogenous siRNAs to chromatin regulation. *PLoS Genetics*, 2011, 7: e1002249
- 4 Guang S, Bochner A F, Burkhart K B, et al. Small regulatory RNAs inhibit RNA polymerase II during the elongation phase of transcription. *Nature*, 2010, 465: 1097–1101
- 5 Guang S, Bochner A F, Pavelec D M, et al. An Argonaute transports siRNAs from the cytoplasm to the nucleus. *Science*, 2008, 321: 537–541
- 6 Gaydos L J, Wang W, Strome S. Gene repression. H3K27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development. *Science*, 2014, 345: 1515–1518